

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sactiva 10 mg/ml soluzione iniettabile, siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 10 mg di metotrexato (sotto forma di 10,97 mg di metotrexato disodico).

Eccipienti con effetto noto:

Il medicinale contiene 3,8 mg/ml di sodio (0,16 mmol/ml di sodio).

1 siringa preriempita con 0,75 ml di soluzione contiene 7,5 mg di metotrexato.

1 siringa preriempita con 1 ml di soluzione contiene 10 mg di metotrexato.

1 siringa preriempita con 1,5 ml di soluzione contiene 15 mg di metotrexato.

1 siringa preriempita con 2 ml di soluzione contiene 20 mg di metotrexato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile, siringa preriempita.

Soluzione trasparente di colore giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Artrite reumatoide in fase attiva nei pazienti adulti
- Poliartriti gravi, artrite idiopatica giovanile (AIG) attiva, quando la risposta ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) è inadeguata.
- Grave psoriasi recalcitrante disabilitante, che non risponde adeguatamente ad altre forme di terapia quali fototerapia, terapia PUVA e retinoidi, e artrite psoriasica grave nei pazienti adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Avvertimento importante con riferimento al dosaggio del metotrexato:

Il metotrexato per la terapia delle malattie reumatiche o delle malattie della pelle deve essere utilizzato solo una volta alla settimana.

Il dosaggio errato del metotrexato può portare a gravi effetti indesiderati, incluso un decorso fatale. Si prega di leggere attentamente questo paragrafo del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Sactiva deve essere prescritto unicamente da medici che conoscono le diverse caratteristiche del medicinale e la sua modalità d'azione. Sactiva è somministrato tramite iniezione una volta a settimana.

Si deve sottolineare esplicitamente al paziente che Sactiva è somministrato **solo una volta alla settimana**.

Si consiglia, pertanto, di individuare il giorno della settimana che sarà il "giorno dell'iniezione".

La somministrazione di routine deve essere effettuata da operatori sanitari. Se la situazione clinica lo consente il medico curante, in casi selezionati, può delegare la somministrazione al paziente stesso, provvedendo necessariamente ad istruirlo in maniera accurata.

Dosaggio nei pazienti con artrite reumatoide

Si raccomanda la somministrazione di una dose di prova per via parenterale una settimana prima dell'inizio della terapia per poter individuare eventuali effetti avversi di natura idiosincratca.

La dose iniziale raccomandata è di 7,5 mg di metotrexato una volta a settimana, somministrata per via sottocutanea, intramuscolare o endovenosa. In relazione all'attività della malattia e alla tollerabilità dimostrate dal singolo paziente, la dose iniziale può essere aumentata in maniera graduale di 2,5 mg la settimana. Non si deve superare, tuttavia, la dose settimanale di 25 mg. Deve essere inoltre considerato, in ogni caso, che i dosaggi superiori a 20 mg/settimana possono associarsi ad un significativo aumento della tossicità e in particolare della soppressione midollare. In genere la risposta al trattamento si manifesta dopo circa 4-8 settimane. Una volta raggiunti i risultati terapeutici desiderati, il dosaggio deve essere ridotto gradualmente fino a raggiungere la dose di mantenimento efficace più bassa possibile.

Popolazione pediatrica

Dosaggio nei bambini e adolescenti con poliartriti come artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è 10-15 mg/m² di superficie corporea/settimana. Nei casi refrattari al trattamento, il dosaggio settimanale può essere aumentato fino a 20 mg/m² di superficie corporea/settimana, tuttavia, se si somministra una dose più elevata, è indicato intensificare i controlli.

Data l'esiguità dei dati disponibili in merito alla somministrazione e.v. nei bambini e negli adolescenti, la somministrazione parenterale deve limitarsi all'iniezione sottocutanea e intramuscolare.

I pazienti con AIG devono sempre essere indirizzati ad un'unità di reumatologia specializzata nel trattamento dei bambini/adolescenti.

L'uso nei bambini d'età inferiore a 3 anni non è raccomandato a causa delle insufficienti esperienze sull'impiego del farmaco in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Dosaggio nei pazienti con forme severe di psoriasi volgare e artrite psoriasica:

Una settimana prima dell'inizio della terapia si raccomanda di somministrare per via parenterale una dose di prova di 5-10 mg per individuare eventuali effetti indesiderati di natura idiosincratca. La dose iniziale raccomandata è di 7,5 mg di metotrexato una volta a settimana, somministrata per via sottocutanea, intramuscolare o endovenosa. La dose deve essere aumentata secondo necessità, ma non deve superare il dosaggio massimo settimanale di 30 mg. In genere la risposta al trattamento si manifesta dopo circa 2-6 settimane. Una volta raggiunti i risultati terapeutici desiderati, il dosaggio deve essere ridotto gradualmente fino a raggiungere la dose di mantenimento efficace più bassa possibile.

Pazienti con insufficienza renale

Sactiva deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. La dose deve essere corretta come segue:

% della dose da somministrare

Clearance della creatinina (ml/minuto)

>50 100%

20 – 50 50%

<20 Sactiva non deve essere somministrato.

Pazienti con insufficienza epatica

Il metotrexato deve essere somministrato con grande cautela, se non evitato, nei pazienti con significativa malattia epatica pregressa o in corso, specialmente se indotta dall'abuso di alcol. Il metotrexato è controindicato in presenza di valori della bilirubina > 5 mg/dl (85,5 µmol/l).

Anziani

Nei soggetti anziani può essere necessario considerare una riduzione del dosaggio a causa della ridotta funzionalità epatica e renale e della minore riserva di folati connaturata all'invecchiamento.

Uso in pazienti con un terzo spazio di distribuzione (versamento pleurico, ascite)

Poiché l'emivita del metotrexato può essere prolungata fino a 4 volte i valori normali nei pazienti con un terzo spazio di distribuzione può essere necessaria una riduzione della dose o, in alcuni casi, l'interruzione della somministrazione di metotrexato (vedere paragrafi 5.2 e 4.4).

Durata e modalità della somministrazione

Medicinale monouso.

La soluzione iniettabile di Sactiva può essere somministrata tramite iniezione intramuscolare, endovenosa o sottocutanea.

Negli adulti, la somministrazione per endovena deve avvenire sotto forma d'iniezione in bolo.

Vedere anche paragrafo 6.6.

La durata complessiva del trattamento è stabilita dal medico curante.

La soluzione deve essere controllata visivamente prima dell'uso.

Utilizzare solamente soluzioni limpide prive di particelle in sospensione.

Evitare qualsiasi contatto del metotrexato con la pelle e le mucose! In caso di contaminazione, le parti interessate devono essere risciacquate immediatamente con abbondante acqua! Vedere paragrafo 6.6.

La terapia con Sactiva nell'artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile, psoriasi volgare severa e artrite psoriasica, è da intendersi a lungo termine.

Artrite reumatoide

Nei pazienti con artrite reumatoide si può prevedere una risposta al trattamento dopo 4-8 settimane, tuttavia i sintomi possono ripresentarsi alla sospensione della terapia.

Forme severe di psoriasi volgare e di artrite psoriasica

In genere la risposta al trattamento si manifesta dopo 2-6 settimane. La terapia può quindi essere continuata o interrotta in funzione del quadro clinico e delle variazioni dei risultati degli esami di laboratorio.

Nota:

nel passaggio dalla somministrazione orale alla somministrazione per via parenterale, può essere necessario effettuare una riduzione del dosaggio a causa della variabilità della biodisponibilità del metotrexato dopo la somministrazione orale.

Secondo quanto riportato nelle linee guida terapeutiche correnti, può essere indicata l'assunzione di acido folico o acido folinico.

4.3 Controindicazioni

Sactiva è controindicato nel caso di:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Insufficienza epatica (vedere anche paragrafo 4.2).
- Abuso di alcol.
- Insufficienza renale (clearance della creatinina < 20 ml/minuto, vedere anche il paragrafo 4.2)
- Discrasia ematica preesistente quale ipoplasia midollare, leucopenia, trombocitopenia o significativa anemia
- Immunodeficienza
- Gravi infezioni acute o croniche quali tubercolosi e HIV.
- Stomatite, ulcerazione del cavo orale e accertata ulcera gastrointestinale in fase attiva
- Gravidanza, allattamento (vedere anche paragrafo 4.6).
- Contemporanea vaccinazione con vaccini vivi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ai pazienti deve essere spiegato con chiarezza che la terapia deve essere somministrata **una volta a settimana** e non tutti i giorni.

L'assunzione errata di metotrexato può portare a effetti indesiderati gravi, alcuni potenzialmente letali. Il personale sanitario e i pazienti devono essere chiaramente istruiti.

I soggetti in terapia con Sactiva devono essere adeguatamente monitorati in modo che possano essere individuati e valutati con la massima tempestività gli eventuali segni di un effetto tossico del farmaco. Il metotrexato, pertanto, deve essere somministrato solamente da o sotto la supervisione di medici con conoscenze ed esperienza adeguate anche nell'uso della terapia con antimetaboliti.

A causa della possibilità di reazioni tossiche gravi o persino fatali, i pazienti devono essere informati in maniera completa dei rischi connessi alla terapia (inclusi i primi segni e sintomi di tossicità) e delle misure di sicurezza raccomandate.

I pazienti devono essere informati sulla necessità di consultare immediatamente il medico se si verificano i sintomi di intossicazione, nonché sul successivo monitoraggio necessario dei sintomi di intossicazione (compresi i test di laboratorio regolari).

Deve essere considerato, in ogni caso, che i dosaggi superiori a 20 mg/settimana possono associarsi ad un significativo aumento della tossicità e in particolare della soppressione midollare.

È stato documentato che nell'uomo il metotrexato è causa d'infertilità, oligospermia, alterazioni del ciclo mestruale e amenorrea sia durante la terapia che per un breve periodo dopo la conclusione della stessa e può inoltre avere effetti embriotossici ed indurre aborti e malformazioni fetali. In considerazione di questi effetti, pertanto, è necessario che con i pazienti maschi e femmine in età fertile siano discussi i possibili rischi di conseguenze sulla riproduzione (vedere paragrafo 4.6).

Agli uomini trattati con metotrexato si raccomanda di non concepire un figlio durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo. Poiché il trattamento con metotrexato può portare a disturbi gravi e forse irreversibili nella spermatogenesi, gli uomini dovrebbero chiedere consiglio sulla possibilità di conservazione dello sperma prima di iniziare la terapia.

Sono state segnalate encefalopatia/leucoencefalopatia in pazienti oncologici in trattamento con metotrexato e non possono essere escluse per la terapia con metotrexato nelle indicazioni non-oncologiche.

Si deve evitare il contatto del metotrexato con la pelle e le mucose. In caso di contaminazione, le parti interessate devono essere risciacquate abbondantemente con acqua.

Controlli e misure di sicurezza raccomandati

Prima dell'avvio della terapia o alla ripresa della stessa dopo un periodo d'interruzione:

esame emocromocitometrico completo con conta ematica differenziale e conta piastrinica, enzimi epatici, bilirubina, albumina sierica, radiografia del torace e test di funzionalità renale. Se clinicamente indicato, escludere tubercolosi ed epatite.

Durante la terapia (settimanalmente nelle prime due settimane, in seguito ogni due settimane per il mese successivo; in seguito, in base alla conta leucocitaria e alla stabilità del paziente almeno una volta al mese durante i successivi sei mesi e poi almeno ogni tre mesi):

se il dosaggio del farmaco viene aumentato, si deve valutare la possibilità d'intensificare il monitoraggio. In particolare i pazienti anziani devono essere controllati a brevi intervalli per i primi segni di tossicità.

1. Ispezione della cavità orale e della gola per eventuali alterazioni mucosali.
2. Esame emocromocitometrico completo con conta ematica differenziale e conta piastrinica. La depressione ematopoietica indotta dal metotrexato può manifestarsi in maniera improvvisa e a dosaggi apparentemente sicuri. Nell'eventualità di qualsiasi calo significativo della conta piastrinica o leucocitaria, è necessario interrompere immediatamente il trattamento e instaurare una terapia di supporto adeguata. Ai pazienti deve inoltre essere indicato di riferire la comparsa di tutti gli eventuali segni e sintomi associabili alla presenza di un'infezione. Nei soggetti sottoposti a concomitante terapia ematotossica (ad es. con leflunomide) devono essere effettuati attenti controlli della conta ematica e piastrinica.

Durante la terapia a lungo termine con metotrexato devono essere effettuate biopsie del midollo osseo.

Test di funzionalità epatica:

è necessario prestare particolare attenzione all'instaurarsi di un'eventuale tossicità epatica. Non avviare oppure interrompere il trattamento in caso di presenza o di sviluppo in corso di terapia, di alterazioni dei risultati degli esami della funzionalità epatica o della biopsia epatica. Solitamente tali alterazioni rientrano nei parametri di normalità entro due settimane, dopodiché il trattamento può essere ripreso a discrezione del medico curante.

Sono stati segnalati aumenti transitori delle transaminasi a livelli due o tre volte superiori allo standard, con una frequenza del 13-20% dei pazienti. Anomalie persistenti del fegato correlate agli enzimi e/o diminuzione dell'albumina sierica possono essere indicative di epatotossicità grave.

Una diagnostica degli enzimi non consente una previsione affidabile dello sviluppo di una epatotossicità morfologicamente rilevabile, cioè anche nel caso di transaminasi normali, può essere presente fibrosi epatica identificabile solo istologicamente o, più raramente, anche epatocirrosi.

Le indicazioni per il trattamento delle patologie reumatiche non presentano evidenze a supporto dell'impiego della biopsia epatica ai fini del monitoraggio dell'epatotossicità. Nei pazienti con psoriasi la necessità di una biopsia epatica prima o durante la terapia è controversa. Sono necessari ulteriori ricerche volte a stabilire se i test ematochimici epatici ripetuti o il propeptide del collagene di tipo III siano sufficientemente in grado di individuare l'epatotossicità. Questa valutazione deve distinguere tra pazienti senza fattori di rischio e pazienti con fattori di rischio quali storia clinica di abuso di alcol, incremento persistente degli enzimi epatici, anamnesi di malattia epatica, anamnesi familiare di malattia epatica ereditaria, diabete mellito, obesità e storia clinica d'esposizione significativa a prodotti chimici o farmaci epatotossici e trattamento prolungato con metotrexato o assunzione di dosi cumulative pari o superiori a 1,5 g.

Nell'eventualità di un incremento costante degli enzimi epatici, è necessario considerare la possibilità di una riduzione del dosaggio o di un'interruzione della terapia.

A causa dei potenziali effetti tossici del metotrexato a carico del fegato, durante la terapia non devono essere somministrati altri farmaci che possono compromettere la funzionalità epatica *a meno di evidente necessità* e deve inoltre essere evitato o fortemente ridotto il consumo di alcol (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti che assumono contemporaneamente altri farmaci epatotossici (ad es. leflunomide) è necessario effettuare un controllo più rigoroso degli enzimi epatici. Le medesime precauzioni devono essere prese nel caso di somministrazione di concomitanti terapie ematotossiche.

Maggiore cautela deve generalmente essere esercitata nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, poiché durante la terapia con metotrexato si è sviluppata epatocirrosi in casi isolati senza aumento intermittente delle transaminasi.

3. Monitorare la funzionalità renale attraverso analisi delle urine e test della funzionalità dei reni. Se la creatinina sierica aumenta, la dose deve essere ridotta. Con valori di creatinina sierica superiori a 2 mg/dl, non dovrebbe essere fatto alcun trattamento con metotrexato. Poiché il metotrexato viene eliminato principalmente attraverso i reni, in presenza di un'insufficienza renale è prevedibile un aumento delle concentrazioni che può produrre gravi effetti indesiderati. Nei casi suscettibili di compromissione renale (ad es. nei pazienti anziani) è necessario effettuare un monitoraggio più ravvicinato, in particolare, nell'eventualità della co-somministrazione di farmaci caratterizzati da un effetto sull'eliminazione del metotrexato, che possono causare un danno renale (ad es. i farmaci antinfiammatori non steroidei) o potenzialmente indurre alterazioni ematopoietiche. In presenza di fattori di rischio, come la compromissione della funzionalità renale - anche borderline - la somministrazione concomitante di antiflogistici non steroidei non è raccomandata. La disidratazione può altresì intensificare la tossicità del metotrexato.
4. Apparato respiratorio: chiedere al paziente in merito a eventuali disfunzioni polmonari, se necessario, effettuando test di funzionalità polmonare. Può insorgere polmonite interstiziale acuta o cronica, sovente associata a eosinofilia ematica; sono stati inoltre segnalati decessi. Dispnea, tosse (soprattutto secca e non produttiva), dolore toracico e

febbre costituiscono la sintomatologia tipica della patologia, per la quale i pazienti devono essere controllati ad ogni visita di follow-up. I pazienti devono inoltre essere informati del rischio di polmonite e deve essere loro indicato di contattare immediatamente il medico in caso di comparsa di tosse persistente o dispnea.

Nei soggetti con sintomi a carico dei polmoni, il metotrexato deve essere sospeso e devono essere effettuate delle indagini complete (tra cui la radiografia del torace) per escludere la presenza di infezioni e tumori. Se si sospetta l'insorgenza di una malattia polmonare indotta dal farmaco, iniziare la terapia con cortisonici e interrompere la somministrazione del metotrexato.

Le malattie polmonari indotte da metotrexato non sono state sempre completamente reversibili. La sintomatologia polmonare richiede una diagnosi rapida e l'interruzione del trattamento con metotrexato. Malattie polmonari indotte dal metotrexato, come polmoniti, che possono insorgere in maniera acuta in qualsiasi momento della terapia, non sono state sempre completamente reversibili e sono state riportate in associazione con tutti i dosaggi (inclusi bassi dosaggi di 7,5 mg/settimana).

Durante la terapia con metotrexato, possono verificarsi infezioni opportunistiche, tra cui la polmonite da *Pneumocystis carinii*, che può avere un decorso fatale. Se un paziente presenta sintomi polmonari, la possibilità di polmonite da *Pneumocystis carinii* deve essere presa in considerazione.

Particolare cautela è richiesta nei pazienti con compromissione della funzione polmonare.

Particolare cautela è richiesta anche in presenza di infezioni croniche inattive (ad esempio herpes zoster, tubercolosi, epatite B o C) a causa di una possibile attivazione.

5. A causa dell'effetto sul sistema immunitario, il metotrexato può compromettere la risposta ad un vaccino e alterare i risultati dei test immunologici. La vaccinazione concomitante con vaccini vivi, pertanto, non deve essere effettuata.
6. Nei pazienti che assumono bassi dosaggi di metotrexato possono manifestarsi linfomi maligni in tal caso la terapia deve essere interrotta. Se il linfoma non regredisce in maniera spontanea, è necessario avviare una terapia citotossica.

In pazienti con accumulo patologico di liquido in cavità del corpo ("terzo spazio"), come ascite o versamento pleurico, l'emivita di eliminazione plasmatica del metotrexato è prolungata. I versamenti pleurici e le asciti devono essere drenati prima dell'inizio della terapia con metotrexato.

Condizioni che portano alla disidratazione come vomito, diarrea, stomatite, possono aumentare la tossicità del metotrexato a causa dei livelli elevati dell'agente. In questi casi l'uso di metotrexato deve essere interrotto fino a quando i sintomi scompaiono.

È importante identificare i pazienti con possibili livelli elevati di metotrexato entro 48 ore dopo la terapia, altrimenti la tossicità del metotrexato può essere irreversibile.

La diarrea e la stomatite ulcerativa possono essere effetti tossici del farmaco e ne richiedono la sospensione onde evitare la comparsa d'enterite emorragica e il decesso conseguente alla perforazione intestinale.

Se si verificano ematemesi, feci di colore scuro o presenza di sangue nelle feci, la terapia deve essere interrotta.

I preparati vitaminici e altri prodotti contenenti acido folico, acido folinico o loro derivati possono diminuire l'efficacia del metotrexato.

7. Popolazione pediatrica
L'uso nei bambini d'età inferiore a 3 anni non è raccomandato a causa delle insufficienti esperienze sull'impiego del farmaco in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 4.2)

In corso di trattamento con metotrexato possono ricomparire dermatite da radioterapia e lesioni simili a scottature solari (fenomeno del *radiation recall*). L'applicazione di raggi UV durante la somministrazione di metotrexato può aggravare le lesioni psoriasiche.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose ovvero è sostanzialmente privo di sodio.

L'assenza di gravidanza deve essere confermata prima che venga somministrato Sactiva. Il metotrexato causa embriotossicità, aborto e malformazioni fetali negli esseri umani. Il metotrexato colpisce spermatogenesi e ovogenesi durante il periodo di somministrazione, che può risultare in riduzione della fertilità. Questi effetti sembrano essere reversibili con l'interruzione della terapia. In uomini e donne devono essere usati contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno i sei mesi successivi. Si deve discutere dei possibili rischi di effetti sulla riproduzione con i pazienti in età fertile e i loro partner devono essere informati in modo appropriato (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme d'interazione

Negli esperimenti condotti sugli animali, gli antinfiammatori non steroidei (FANS), tra i quali anche l'acido salicilico, hanno ridotto la secrezione tubulare del metotrexato, aumentandone, di conseguenza, la tossicità. Tuttavia, negli studi clinici in cui FANS e acido salicilico sono stati somministrati come terapia concomitante ai pazienti affetti da artrite reumatoide, le reazioni avverse non sono aumentate. Il trattamento dell'artrite reumatoide con tali farmaci, quindi, può essere continuato anche in corso di terapia a basse dosi con metotrexato, ma soltanto sotto rigoroso controllo medico.

Il consumo regolare di alcol e la somministrazione di altri farmaci epatotossici aumenta la probabilità di effetti epatotossici indotti dal metotrexato.

I pazienti in trattamento con farmaci potenzialmente epatotossici durante la terapia con metotrexato (ad esempio leflunomide, azatioprina, sulfasalazina e retinoidi) devono essere sottoposti a rigorosa sorveglianza per via di un potenziale aumento dell'epatotossicità, è indispensabile, inoltre, che durante la somministrazione di Sactiva sia evitato il consumo di alcolici.

La somministrazione di ulteriori medicinali epatotossici (es. metamizolo) aumenta la probabilità di gravi effetti epatotossici del metotrexato.

È necessario tenere conto delle interazioni di carattere farmacocinetico tra metotrexato, farmaci anticonvulsivanti (riduzione dei livelli ematici di metotrexato) e 5-fluorouracile (aumento dell'emivita del 5-fluorouracile).

Farmaci quali salicilati, fenilbutazone, fenitoina, barbiturici, tranquillanti, contraccettivi orali, tetracicline, derivati dell'amidopirina, sulfonamidi e acido p-aminobenzoico influiscono sul legame tra metotrexato e albumina sierica, accrescendo in tal modo la biodisponibilità (incremento indiretto della dose).

Anche il probenecid e gli acidi organici leggeri possono ridurre la secrezione tubulare del metotrexato, con conseguente innalzamento indiretto della dose.

Gli antibiotici quali penicilline, glicopeptidi, sulfonamidi, ciprofloxacina e cefalotina, in casi singoli possono ridurre la clearance renale del metotrexato e pertanto indurre un aumento della concentrazione sierica del farmaco con la possibile contemporanea manifestazione di tossicità ematologica e gastrointestinale.

Gli antibiotici orali quali tetracicline, cloramfenicolo, come pure gli antibiotici ad ampio spettro non assorbibili possono ridurre l'assorbimento intestinale del metotrexato o interferire con la circolazione enteroepatica a causa dell'inibizione della flora intestinale o la soppressione del metabolismo batterico.

In caso di (pre-)trattamento con farmaci con potenziali effetti sul midollo osseo (ad esempio sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoxazolo, cloramfenicolo, pirimetamina), si deve considerare il rischio di marcate depressioni del sistema ematopoietico durante la terapia con metotrexato.

La co-somministrazione di farmaci con potenziale effetto antifolico (ad esempio sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoxazolo) può causare una carenza di folati e accrescere la tossicità del metotrexato, per cui il farmaco deve essere usato con particolare cautela nei pazienti con accertato deficit di acido folico. D'altro canto, la somministrazione contemporanea di farmaci contenenti acido folinico o di preparati vitaminici a base di acido folico o suoi derivati può ridurre l'efficacia del metotrexato.

La somministrazione concomitante di altri farmaci antireumatici (ad es. sali d'oro, penicillamina, idrossiclorochina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina) non lascia generalmente prevedere un aumento della tossicità del metotrexato.

Benché l'uso concomitante di sulfasalazina possa accrescere l'efficacia del metotrexato giacché la sulfasalazina inibisce la sintesi dell'acido folico con conseguente aumento del rischio di effetti indesiderati, questi sono stati osservati soltanto in singoli pazienti in numerosi studi.

La somministrazione contemporanea di inibitori della pompa protonica come omeprazolo o pantoprazolo può comportare delle interazioni: la somministrazione concomitante di metotrexato e omeprazolo ha provocato un ritardo dell'eliminazione renale del metotrexato. In associazione con il pantoprazolo è stato segnalato un caso di inibizione dell'eliminazione renale del metabolita 7-idrossimetotrexato con comparsa di mialgia e tremore.

Il metotrexato può ridurre la clearance della teofillina, per cui in caso di trattamento concomitante con metotrexato è bene tenere sotto controllo la concentrazione ematica della teofillina.

Durante la terapia con metotrexato è necessario evitare il consumo eccessivo di bevande contenenti caffeina o teofillina (caffè, bevande a base di caffeina, tè nero), poiché l'efficacia del trattamento può essere ridotta dalle possibili interazioni tra il metotrexato e le metilxantine a livello dei recettori dell'adenosina. L'uso combinato di metotrexato e leflunomide può accrescere il rischio di pancitopenia. Il metotrexato induce, inoltre, un aumento dei livelli plasmatici di mercaptopurine, pertanto, l'uso concomitante di tali sostanze può richiedere la correzione del dosaggio.

Soprattutto in caso d'interventi di chirurgia ortopedica, in cui il rischio d'infezioni è elevato, si impone cautela nell'associazione del metotrexato con agenti immunomodulanti.

Gli anestetici a base di ossido nitrico potenziano l'effetto del metotrexato sul metabolismo dell'acido folico e portano a mielosoppressione e stomatite gravi ed imprevedibili. Questo effetto può essere ridotto somministrando calcio folinato.

La colestiramina può aumentare l'eliminazione non-renale del metotrexato interrompendo la circolazione enteroepatica.

È necessario, inoltre, considerare la possibilità di un ritardo della clearance del metotrexato nell'associazione con altri agenti citostatici.

La radioterapia durante l'uso del metotrexato può aumentare il rischio di necrosi dei tessuti molli o delle ossa.

In conseguenza del possibile impatto sul sistema immunitario, il metotrexato può alterare gli esiti della vaccinazione e dei test immunologici (procedure immunologiche per il rilevamento della reazione immunitaria): durante la terapia con metotrexato, quindi, non devono essere effettuate vaccinazioni con vaccini vivi (vedere il paragrafo 4.3 e 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La somministrazione di Sactiva è controindicata in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Negli studi sugli animali, il metotrexato ha evidenziato tossicità riproduttiva, soprattutto durante il primo trimestre di

gestazione (vedere paragrafo 5.3). Il metotrexato ha dimostrato altresì un effetto teratogeno nell'uomo con segnalazioni anche di morte fetale e/o anomalie congenite. La somministrazione ad un numero limitato di donne in stato di gravidanza (42) ha fatto registrare un'aumentata incidenza (1:14) delle malformazioni (craniche, cardiovascolari e a carico delle estremità), mentre quando la somministrazione del metotrexato è stata sospesa prima del concepimento, le gravidanze hanno avuto un decorso normale. Da tutto ciò si evince che nelle donne in età fertile la possibilità di una gravidanza in atto deve essere esclusa con certezza tramite l'impiego di misure adeguate ad esempio l'esecuzione di un test di gravidanza prima dell'inizio della terapia. È assolutamente necessario che durante la somministrazione del metotrexato le pazienti di sesso femminile evitino il concepimento e che tutti i soggetti in età fertile (maschi e femmine) facciano uso di efficaci metodi contraccettivi durante e per almeno 6 mesi dopo la conclusione del trattamento con Sactiva (vedere paragrafo 4.4). Qualora, tuttavia, il concepimento avvenga durante il periodo di trattamento, si raccomanda un consulto sui possibili rischi di effetti dannosi per il bambino ad esso associati.

Allattamento

Poiché il metotrexato passa nel latte materno e può avere effetti tossici sul lattante, la somministrazione è controindicata per tutto il periodo dell'allattamento (vedere paragrafo 4.3). Qualora si renda necessario somministrare Sactiva durante l'allattamento, questo deve essere interrotto prima dell'avvio della terapia.

Fertilità

Poiché il metotrexato può essere genotossico, si consiglia a tutte le pazienti di sesso femminile che desiderano una gravidanza di effettuare un consulto presso un centro di consulenza genetica, possibilmente già prima dell'inizio del trattamento, mentre i soggetti di sesso maschile possono valutare la possibilità di conservazione dello sperma prima della terapia.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il trattamento con Sactiva può indurre la comparsa di sintomi a carico del sistema nervoso centrale quali affaticamento e confusione. L'effetto di Sactiva sulla capacità guidare veicoli e usare macchinari, tuttavia, è di grado lieve o moderato.

4.8 Effetti indesiderati

La comparsa di effetti indesiderati e la loro gravità dipendono dal dosaggio e dalla frequenza con cui Sactiva è somministrato. Tuttavia, giacché effetti indesiderati severi possono insorgere anche se la terapia è effettuata a dosaggi ridotti, è imperativo sottoporre i pazienti a controlli medici periodici a intervalli ravvicinati. Nella maggior parte dei casi gli effetti indesiderati, se riconosciuti tempestivamente, sono transitori. Nell'eventualità della comparsa di tali effetti, in ogni caso, è necessario ridurre il dosaggio o sospendere la terapia e devono essere prese contromisure adeguate (vedere paragrafo 4.9). La terapia con metotrexato deve essere quindi ripresa con cautela valutando attentamente la necessità del trattamento e rivolgendo una maggiore attenzione alla possibilità di una ricomparsa della tossicità.

La frequenza degli eventi avversi riportata nella tabella è determinata utilizzando le seguenti definizioni convenzionali:

molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Ulteriori dettagli sono riportati nella tabella stessa. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Gli effetti indesiderati che possono manifestarsi sono i seguenti:

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni e infestazioni					Sepsi, infezioni opportunistiche (talvolta fatali),	

					infezioni causate dal citomegalovirus. Inoltre sono stati segnalati nocardiosi, micosi da istoplasma e criptococcica e herpes simplex disseminato	
Patologie cardiache				Pericardite, effusione pericardica, tamponamento cardiaco		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucocitopenia, trombocitopenia, anemia.	Pancitopenia, agranulocitosi, patologie emopoietiche	Anemia megaloblastica.	Decorso grave della depressione midollare, anemia aplastica. Linfadenopatia, disturbi linfoproliferativi (parzialmente reversibili), eosinofilia e neutropenia. I primi segni di queste complicanze potenzialmente letali possono essere: febbre, mal di gola, ulcerazioni della mucosa orale, sintomi simil-influenzali, forte stanchezza, epistassi e dermatorragia. L'uso di metotrexato deve essere interrotto immediatamente se il numero delle cellule ematiche diminuisce sensibilmente	
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni allergiche, shock anafilattico		Immunosoppressione Ipogammaglobulinemia. Vasculite allergica	
Disturbi del			Diabete			

metabolismo e della nutrizione			mellito			
Disturbi psichiatrici			Depressione	Alterazioni dell'umore	Insomnia	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, stanchezza, sonnolenza	Vertigini, confusione, convulsioni.		Dolore, astenia muscolare o parestesia degli arti, alterazioni del gusto (sapore metallico), meningite asettica acuta con meningismo (paralisi, vomito)	Leucoencefalopatia
Patologie dell'occhio				Gravi disturbi della vista	Congiuntivite, retinopatia	
Patologie dell'orecchio e del labirinto						
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi).			Casi singoli di linfoma, che in vari casi sono tornati nella norma una volta sospeso il trattamento con il metotrexato. In uno studio recente non è stato possibile stabilire se la terapia con metotrexato accresca l'incidenza dei linfomi.			
Patologie vascolari			Vasculite (come grave sintomo tossico)	Ipotensione, episodi tromboembolici (incluse trombosi arteriosa e cerebrale, tromboflebit e, trombosi venosa profonda, trombosi venosa retinica,		

				embolia polmonare).		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Complicanze polmonari dovute a polmonite/alveolite interstiziale e decessi correlati (indipendentemente dalla dose e dalla durata della terapia con metotrexato). Sintomi tipici possono essere: malessere generale, tosse secca, irritante, affanno fino a dispnea in condizione di riposo, dolore toracico, febbre. In caso di sospetta insorgenza di tali complicanze, il trattamento con Sactiva deve essere sospeso immediatamente e deve essere esclusa la presenza di infezioni (compresa la polmonite).	Fibrosi polmonare.	Faringite, apnea, reazioni simili ad asma bronchiale con tosse, dispnea e risultati patologici nei test di funzionalità polmonare.	Polmonite da <i>Pneumocystis carinii</i> e altre infezioni polmonari, malattia polmonare ostruttiva cronica. Effusione pleurica	
Patologie gastrointestinali	Perdita d'appetito, nausea, vomito, dolore addominale, infiammazione e ulcerazione delle mucose del	Diarrea (soprattutto durante le prime 24-48 ore dalla somministrazione di Sactiva).	Ulcere ed emorragie gastrointestinali.	Enterite, melena. Gengivite, malassorbimento.	Ematemesi, megacolon tossico.	

	cavo orale e della gola (soprattutto entro le prime 24-48 ore dalla somministrazione di Sactiva). Stomatite, dispepsia.					
Patologie epatobiliari	Innalzamento degli enzimi epatici (ALAT [GPT], ASAT [GOT], fosfatasi alcalina e bilirubina).		Sviluppo di fegato grasso, fibrosi e cirrosi epatiche (si manifestano frequentemente nonostante i valori degli enzimi epatici, controllati periodicamente, siano normali), diminuzione dell'albumina sierica.	Epatite acuta e epatotossicità.	Riattivazione di un'epatite cronica, degenerazione epatica acuta, insufficienza epatica. Sono state osservate, inoltre, epatite da herpes simplex e insufficienza epatica (vedere anche le note riguardanti la biopsia epatica al paragrafo 4.4).	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Esantema, eritema, prurito.	Orticaria, fotosensibilità, iperpigmentazione della cute, caduta dei capelli, difficoltà nella cicatrizzazione delle ferite, aumento dei noduli reumatici, herpes zoster, lesioni dolorose delle placche psoriasiche [le lesioni psoriasiche possono esacerbare a	Marcate modificazioni pigmentarie delle unghie, onicolisi, acne, petecchie, ecchimosi, eritema multiforme, eruzioni cutanee eritematose.	Paronichia acuta, foruncolosi, telangiectasia, idradenite	

			causa delle radiazioni UV durante il trattamento concomitante con metotrexato (vedere anche paragrafo 4.4)], gravi reazioni tossiche: vasculite, eruzione cutanea erpetiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell).			
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia, mialgia, osteoporosi	Fratture da stress		
Patologie renali e urinarie			Infiammazione e ulcere della vescica (talvolta con ematuria), disuria.	Insufficienza renale, oliguria, anuria, azotemia.	Proteinuria	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Dopo l'uso intramuscolare di metotrexato, possono verificarsi nel sito di iniezione reazioni avverse locali (sensazione di bruciore) o danno (formazione di ascessi sterili, distruzione del tessuto		Febbre. La somministrazione sottocutanea di metotrexato mostra una buona tollerabilità locale. Finora sono state osservate solo lievi reazioni cutanee locali, il cui numero è diminuito nel corso del trattamento.	

			adiposo)			
Esami diagnostici						
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Inflammazione e ulcerazione vaginale.	Oligospermia, disturbi nel ciclo mestruale	Perdita della libido, impotenza, perdite vaginali, infertilità, ginecomastia.	

L'aspetto e il grado di gravità degli effetti indesiderati dipende dal livello del dosaggio e dalla frequenza di somministrazione. Tuttavia, poichè gravi effetti indesiderati possono verificarsi anche a dosi più basse, è indispensabile che i pazienti siano monitorati regolarmente dal medico a brevi intervalli.

Quando metotrexato viene somministrato per via intramuscolare, intorno al sito di iniezione possono verificarsi comunemente effetti indesiderati locali (sensazione di bruciore) o danni (formazione di ascessi sterili, distruzione del tessuto adiposo). L'applicazione sottocutanea di metotrexato è localmente ben tollerata. Sono state osservate solo lievi reazioni cutanee locali che sono diminuite durante la terapia.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi del sovradosaggio

La tossicità del metotrexato colpisce soprattutto il sistema ematopoietico e l'apparato gastrointestinale. I sintomi includono leucocitopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, depressione midollare, mucosite, stomatite, ulcerazione del cavo orale, nausea, vomito, ulcere ed emorragie gastrointestinali. In alcuni soggetti i segni del sovradosaggio non si sono, tuttavia, manifestati.

Sono stati segnalati decessi conseguenti a sepsi, casi di shock settico, insufficienza renale e anemia aplastica.

Trattamento del sovradosaggio

Il calcio folinato è un antidoto specifico per neutralizzare gli effetti indesiderati tossici del metotrexato.

In caso di sovradosaggio accidentale deve essere somministrata, entro un'ora, per via endovenosa o intramuscolare, una dose di calcio folinato pari o superiore a quella del metotrexato, continuando la somministrazione fino al ripristino di livelli sierici di metotrexato inferiori a 10^{-7} mol/l.

Nei casi di sovradosaggio massivo può essere necessario ricorrere ad idratazione e alcalinizzazione urinaria per evitare che il metotrexato e/o i suoi metaboliti precipitino nei tubuli renali. Non è stato dimostrato che l'emodialisi standard o la dialisi peritoneale migliorino l'eliminazione del metotrexato, mentre un'efficace clearance del metotrexato è stata descritta con emodialisi intermittente acuta eseguita con una macchina ad alto flusso.

Nei pazienti con artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile poliarticolare, artrite psoriasica o psoriasi volgare, la somministrazione di acido folico o folinico può ridurre la tossicità del metotrexato (sintomi gastrointestinali, infiammazione della mucosa orale, perdita di capelli e innalzamento degli enzimi epatici), (vedere paragrafo 4.5). Prima di impiegare medicinali a base di acido folico, si consiglia, tuttavia, di controllare i livelli della vitamina B12, giacché l'acido folico può nascondere la presenza di una carenza di vitamina B12, soprattutto negli adulti d'età superiore a 50 anni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri immunosoppressori, analoghi dell'acido folico.

Codice ATC: L01BA01

Il metotrexato è un antagonista dell'acido folico appartenente alla classe degli agenti citotossici noti come antimetaboliti. Agisce inibendo competitivamente l'enzima diidrofolicoreduttasi e, di conseguenza, la sintesi del DNA. Per quanto riguarda l'efficacia del metotrexato nel trattamento della psoriasi, dell'artrite psoriasica e della poliartrite cronica non è stato ancora stabilito se sia dovuta ad un effetto antinfiammatorio o immunosoppressore e in quale misura un incremento indotto dal farmaco nella concentrazione di adenosina extracellulare sui siti di flogosi contribuisca a tali effetti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale, il metotrexato è assorbito dall'apparato gastrointestinale. Se somministrato a basse dosi (da 7,5 mg/m² a 80 mg/m² di superficie corporea), la sua biodisponibilità media è di circa il 70%, anche se sono possibili variazioni considerevoli (25-100%) da individuo a individuo e anche nello stesso individuo. Le massime concentrazioni plasmatiche si raggiungono entro 1-2 ore. La somministrazione per via sottocutanea, intramuscolare e endovenosa ha dimostrato di conseguire una biodisponibilità simile. Circa il 50% del metotrexato si lega alle proteine sieriche. Al momento della distribuzione si accumula principalmente nel fegato, nei reni e nella milza sotto forma di poliglutammati che possono essere trattenuti per settimane o mesi. Quando è somministrato a piccole dosi, quantità minime di metotrexato passano nel liquor, mentre con dosaggi elevati (300 mg/kg di peso) sono state rilevate nel liquor concentrazioni comprese tra 4 e 7 µg/ml. L'emivita terminale media del farmaco è di 6-7 ore con variazioni considerevoli (3-17 ore). Nei pazienti con sequestro in terzo spazio (effusione pleurica, ascite) l'emivita può arrivare ad essere fino a 4 volte più lunga.

Circa il 10% della dose di metotrexato somministrata è metabolizzata a livello epatico. Il principale metabolita è il 7-idrossimetotrexato.

Il farmaco viene escreto essenzialmente inalterato soprattutto attraverso i reni, attraverso la filtrazione glomerulare e la secrezione attiva nel tubulo prossimale.

Circa il 5- 20% del metotrexato e l'1-5% del 7-idrossimetotrexato è escreto attraverso le vie biliari. Si evidenzia inoltre una marcata circolazione enteroepatica.

L'eliminazione è significativamente più lunga nel caso di compromissione della funzionalità epatica e non è ancora noto se vi sia un'alterazione dell'escrezione nei pazienti con ridotta funzionalità epatica.

Il metotrexato infine ha dimostrato di superare la barriera placentare nel ratto e nella scimmia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità cronica

Alcuni studi sulla tossicità cronica nel topo, nel ratto e nel cane hanno riscontrato effetti tossici quali lesioni gastrointestinali, mielosoppressione ed epatotossicità.

Potenziale mutageno e cancerogeno

Studi a lungo termine nel ratto, nel topo e nel criceto non hanno prodotto evidenze di un potenziale tumorigenico del metotrexato che tuttavia ha dimostrato di indurre mutazioni genetiche e cromosomiche sia *in vitro* che *in vivo*. Si sospetta inoltre che un effetto mutageno possa esercitarsi anche nell'uomo.

Tossicologia riproduttiva

Effetti teratogeni sono stati individuati in quattro specie animali (ratto, topo, coniglio e gatto). Nelle scimmie rhesus, invece, non si sono verificate malformazioni comparabili a quelle identificate nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio

Sodio idrossido per la correzione del pH

Acqua per iniezioni

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità questo medicinale non deve essere mescolato con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura. Vedere paragrafo 6.6.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare.

Conservare il farmaco nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sactiva è disponibile in siringhe preriempite di vetro trasparente (di tipo I Ph. Eur.), con una capacità di 1,25 ml, 2,25 ml o 3,00 ml, con cappuccio protettivo e stopper dello stantuffo in elastomero.

Ogni scatola contiene 1, 4 o 5 siringhe preriempite, contenenti 0,75 ml, 1,0 ml, 1,5 ml e 2,0 ml di soluzione iniettabile, aghi per iniezione monouso e tamponi imbevuti di alcol.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e manipolazione

La manipolazione e lo smaltimento devono essere effettuati in conformità con la normativa nazionale vigente inerente agli altri preparati citotossici. Il personale sanitario femminile in stato di gravidanza non deve maneggiare e/o somministrare Sactiva.

Medicinale monouso. Ogni soluzione inutilizzata deve essere eliminata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità con la normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.a.
Largo U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sactiva 10 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite 1 siringa da 7,5 mg/0,75 ml

AIC n. 039700012/M

Sactiva 10 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite 4 siringhe da 7,5 mg/0,75 ml

AIC n. 039700024/M

Sactiva 10 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite 5 siringhe da 7,5 mg/0,75 ml

AIC n. 039700036/M

Sactiva 10 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite 1 siringa da 10 mg/1 ml

AIC n. 039700048/M

Sactiva 10 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite 4 siringhe da 10 mg/1 ml

AIC n. 039700051/M

Sactiva 10 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite 5 siringhe da 10 mg/1 ml

AIC n. 039700063/M

Sactiva 10 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite 1 siringa da 15 mg/1,5 ml

AIC n. 039700075/M

Sactiva 10 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite 4 siringhe da 15 mg/1,5 ml

AIC n. 039700087/M

Sactiva 10 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite 5 siringhe da 15 mg/1,5 ml

AIC n. 039700099/M

Sactiva 10 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite 1 siringa da 20 mg/2 ml

AIC n. 039700101/M

Sactiva 10 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite 4 siringhe da 20 mg/2 ml

AIC n. 039700113/M

Sactiva 10 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite 5 siringhe da 20 mg/2 ml

AIC n. 039700125/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2013

Agenzia Italiana del Farmaco